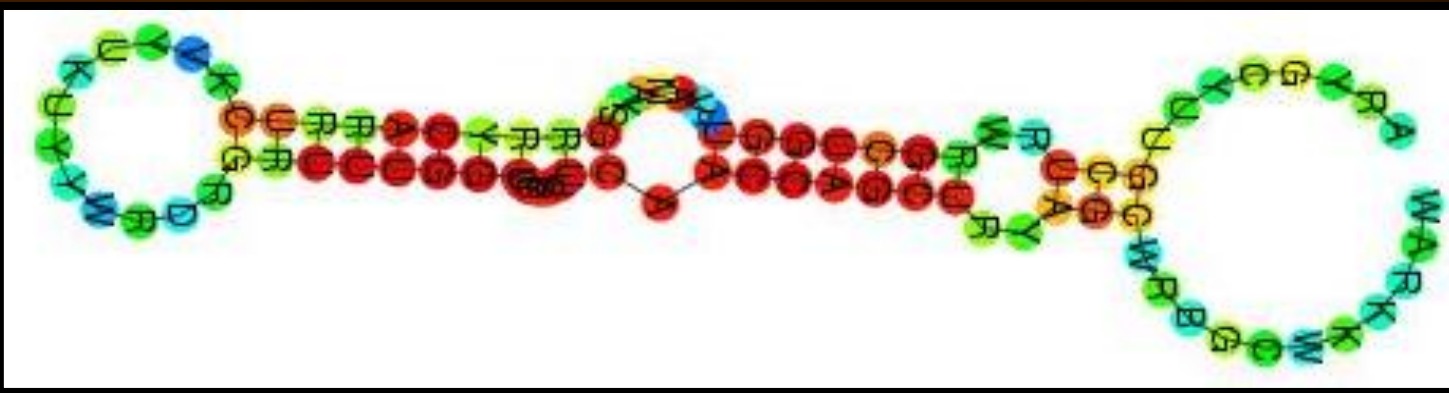


microRNA: UN PAPER PREPONDERANT EN L'ADENOCARCINOMA DUCTAL DE PÀNCREES?



Adrià Encinas Casas
adri_enci92@hotmail.com
Trellall Fi de Grau - Grau Bioquímica
Juny 2014



L'adenocarcinoma ductal pancreàtic és un dels càncers amb més mal pronòstic (<5%) com a conseqüència de ser diagnosticat en estadis avançats i sovint metastatitzat. Actualment, l'única teràpia potencialment curativa és l'extirpació quirúrgica del tumor però no tots els pacients són operables en el moment del diagnòstic (20%) ni garanteix la seva supervivència (10-25%). L'objectiu d'aquesta revisió és analitzar la situació actual del PDAC (*Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*), especialment el seu diagnòstic i estadis inicials del càncer i, analitzar quin paper poden jugar els microRNA (miRNA) en el diagnòstic, pronòstic i tractament del PDAC.

1.- Lesions precursors & Alteracions genètiques en el PDAC

S'han identificat tres tipus de lesions precursors del PDAC: PanIN (*Pancreatic Intraepithelial Neoplasia*), IPMN (*Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm*) i MCN (*Mucinous Cystic Neoplasm*). Es caracteritzen per un increment del grau d'atípia morfològica i citològica. La lesió pre-maligna més freqüent i més estudiada és la PanIN. Les lesions PanIN es classifiquen en tres estadis segons la gravetat i alteracions genètiques ocorregudes, les més freqüents es mostren en la Fig1.

Fig 1. Model de progressió morfològica i genètica de la lesió PanIN a PDAC avançat.

En aquestes lesions es donen dos tipus de fenòmens genètics: les mutacions primerenques i les tardanes. La mutació més freqüent i important és **Kras** ja que promou la formació de la lesió PanIN però, no és suficient per desenvolupar el PDAC, cal l'aparició de mutacions com p16 i p53 juntament amb la inestabilitat genòmica per desencadenar l'adenocarcinoma in situ.

3.- Diagnòstic del PDAC: biomarcadors i tècniques d'imatge

El principal problema és la **manca d'una metodologia de screening rutinària** per a la detecció precoç del PDAC. Per una banda, l'únic biomarcador molecular existent, el CA 19-9, té un ús molt restringit com a marcador de pronòstic i recidives. Per altra banda, les tècniques d'imatge no invasives resulten ser inadequades per a la detecció precoç deguda a la reduïda mida del tumor i, les invasives, comporten una sèrie de complicacions afegides (perforació, pancreatitis, sagnats) que les incapacita per al seu ús rutinari.

Advantages	Disadvantages
Can be used to monitor patients under therapy	Not suitable for screening or diagnosis
Can be used for assessing prognosis (overall survival)	Lewis blood group-dependent (is not produced in patients with Le ^{a-b} phenotype, regardless of tumor burden)
It provides additional information for therapeutic decisions	Not specific to pancreatic cancer elevated in benign disorders

Fig 3. Taula amb els principals avantatges i inconvenients en l'ús del CA 19-9 com a biomarcador del PDAC..

5.- Desregulació de l'expressió de miRNA en PDAC

De la comparació dels perfils d'expressió de miRNAs de pacients PDAC amb teixit pancreàtic normal i pancreatitis crònica s'extreuen una sèrie de miRs candidats a un possible ús clínic. Del llistat de miRs expressats aberrantment en PDAC els més comuns són: miR-21, miR-155, miR-216, miR-217 i miR-221. Resulta indispensable **identificar** i validar funcionalment els gens d'aquests miRs aberrants per esbrinar quin rol juguen en la tumorigènesi del PDAC.

miRNA	Expression	Function	Target genes
miR-21	Upregulation	Increases proliferation, invasion, and chemoresistance	PTEN, PDCD4, TPM1, TIMP3
miR-155	Upregulation	Increases proliferation and tumorigenesis	TP53, INP1
miR-196a	Upregulation	Poor survival marker	HOXB8, ANXA1, HMGA2
miR-27a	Upregulation	Increases growth, colony formation, and migration	Spry2
miR-210	Upregulation	Hypoxia-inducible miRNA	HOXA1, FGFR1, HOXA9
miR-200b	Upregulation	Tumor suppressor	ZEB1, ZEB2
miR-221/222	Upregulation	Increased proliferation	CDKN1B (p27), PUMA, PTEN

Fig 4. Funció i gens diana dels miRNA més importants expressats aberrantment en PDAC.

7.- Conclusions

El PDAC és un dels càncers amb més mal pronòstic. Al ser un càncer asimptomàtic pren gran rellevància conèixer com s'originen les lesions precursors així com la relació amb el perfil d'alteracions genètiques que acaben desencadenant el carcinoma invasiu. Resulta essencial el desenvolupament de models animals que, apart de simular bé la patologia del PDAC, també simulin l'heterogeneïtat característica del PDAC humà. Deficiència d'una metodologia d'screening rutinària: manca de biomarcadors moleculars i tècniques d'imatge capaces de detectar PDAC amb eficàcia. Entendre el funcionament fisiològic dels miRNAs, sobre quins gens diana i com actuen, resulta essencial per poder abordar l'estudi de malalties complexes com el càncer. L'expressió aberrant de miRNAs en el càncer obra un ventall molt ampli d'aplicacions dels miRNAs com a biomarcadors de diagnòstic (p.e. miR-196a), pronòstic (p.e. miR-21) i també pel disseny de noves estratègies terapèutiques (p.e. miR-143, oncomiR-221). Tot i l'obtenció de resultats molt prometedors cal superar una sèrie de limitacions pel seu ús clínic.

2.- Rol del microambient en el PDAC

Un tret característic del PDAC és la formació d'un estroma dens encarregat de dur a terme reaccions desmoplàstiques essencials per la progressió del tumor. Per tant, en el PDAC no només hem de tenir en compte les cèl·lules pancreàtiques sinó també les cèl·lules del teixit conjuntiu i les del sistema immune. Aquesta és una de les raons per la qual moltes teràpies han fracassat. Per això, per tal de poder desenvolupar noves teràpies efectives un dels reptes actuals és dissenyar nous **models experimentals** que siguin capaços, no només de simular molt bé la patologia del PDAC humà, sinó també de reflectir la seva **heterogeneïtat**.

Fig 2. Esquema on es relaciona la progressió del càncer amb les interaccions entre *pancreatic stellate cells* (PSCs) activades i les cèl·lules canceroses, així com amb la resta de cèl·lules de l'estroma.

4.- Què són els miRNA?

RNA funcionals, endògens, petits (~22nt) i no codificants

1% genoma: 70% regions intragèniques, 30% regions intergèniques

Regulen l'expressió gènica a nivell post-transcripcional (mRNA)

Grau complementarietat: total degradació, parcial repressió

Alteracions epigenètiques, translocacions cromosòmiques, processat o activació FT

Expressió aberrant en moltes malalties com el càncer

Detecció per qRT-PCR o microarrays

6- Potencial clínic dels miRNA en PDAC

Hi ha diversos estudis pre-clínic que promouen l'ús de miRNA com a teràpia contra el càncer. Per exemple, s'ha demostrat que la reexpressió miR-143 o miR-145 bloquegen la formació del tumor en cèl·lules canceroses pancreàtiques o l'ús d'inhibidors específics “antisense oligonucleotide” contra miR-21 i miR-221 provoca un arrest del cicle cel·lular, indueix apoptosi i sensibilitza els efectes de la gemcitabina al PDAC.. Tanmateix, hi ha unes certes **limitacions** que s'han de superar per poder aplicar aquesta aproximació: (1) baixa disponibilitat; (2) “off-target effects”; (3) resposta immunològica associada; i (4) acció en cèl·lula diana.

Fig 5. Implicacions clíniques potencials dels miRNAs en: (1) diagnòstic; (2) pronòstic; i (3) teràpia del PDAC.

8.-Bibliografia

- Rhim, A. D. & Stanger, B. Z. Molecular Biology of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Progression: Aberrant Activation of Developmental Pathways. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 97, 41–78 (2010).
- Zamboni, G., Hirabayashi, K., Castelli, P. & Lennon, A. M. Precancerous lesions of the pancreas. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 27, 299–322 (2013).
- Feig, C. *et al.* The pancreas cancer microenvironment. *Clin. Cancer Res.* 18, 4266–76 (2012).
- Winter, J., Yeo, C. & Brody, J. Diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in pancreatic cancer. *J. Surg. Oncol.* 107, 15–22 (2013).
- Srivastava, S. K. *et al.* MicroRNAs in pancreatic malignancy: Progress and promises. *Cancer Lett.* 347, 167–74 (2014).